

Abstract - SFT 12/2025

✓ TITRE

FR : Le récepteur au succinate, cible pharmacologique émergente dans le stress ischémique rénal.

EN : Succinate receptor as an emerging pharmacological target in renal ischemic stress.

✓ AUTEURS

A. Szedleski^{1,2,3}, R. Zahar^{1,2}, X. Sun^{1,2}, T. Pinto Coelho¹, J. Huart^{1,3}, J. Hanson², F. Jourdet^{1,3}

✓ AFFILIATIONS

1. ULiège, GIGA Research Institute, *Laboratory of Translational Research in Nephrology - Liège - Belgique*
2. ULiège, GIGA Research Institute & Center for Interdisciplinary Research on Medicines, *Laboratory of Molecular Pharmacology - Liège – Belgique*
3. University of Liège Hospital (ULiège CHU), *Department of Nephrology - Liège - Belgique*

✓ FRANÇAIS

Contexte

Le succinate, métabolite du cycle de Krebs, s'accumule dans les tissus en cas d'ischémie ou inflammation. Le succinate impacte le métabolisme cellulaire et possède un récepteur membranaire (SUCNR1). Très exprimé par les macrophages, SUCNR1 module leur polarisation : une concentration élevée de succinate favorise un phénotype pro-inflammatoire (M1), alors qu'une plus faible concentration favorise un phénotype anti-inflammatoire (M2). L'axe succinate-SUCNR1 joue un rôle clé dans la régulation de la rénine, l'angiogenèse rétinienne et l'arthrite auto-immune. En situation d'ischémie/reperfusion (I/R), l'activation de SUCNR1 pourrait être protectrice (via une néo-angiogenèse) ou délétère (vu le déséquilibre M1/M2). Notre étude évalue l'impact de l'inhibition pharmacologique de SUCNR1 par son inhibiteur, the 4c, sur la polarisation macrophagique rénale lors d'une I/R.

Méthodes

Modèle murin d'I/R rénale gauche : clampage artériel de 30 minutes, néphrectomie droite, reperfusion de 7 jours. Deux groupes de 8 souris se distinguent par le ligand injecté en intrapéritonéal 1 heure avant le clampage : véhicule versus, 4c. La composition macrophagique des reins droits (contrôle) et gauches (ischémiés) est étudiée par cytométrie en flux.

Résultats

Les premiers résultats révèlent que les reins ischémiés présentent, en comparaison aux reins contrôles, une redistribution des macrophages rénaux CD86+/CD206- (M1) et CD86-/CD206- (M0) au profit des macrophages CD86-/CD206+ (M2) et CD86+/CD206+, sans variation du nombre total de macrophages. En comparaison au véhicule, l'administration de 4c engendre une accentuation de la redistribution phénotypique au profit des macrophages M2.

Conclusions

Dans notre modèle d'I/R, les macrophages rénaux basculent vers un phénotype M2 CD206+. L'antagonisation de SUCNR1 par le 4c réduit davantage la population M1 et favorise la sous-population M2, suggérant SUCNR1 comme cible thérapeutique pour atténuer les lésions rénales d'I/R.

✓ **ENGLISH**

Background

Succinate is an intermediate of the Krebs cycle that accumulates in tissues during ischaemia or inflammation. Besides its influence on cellular metabolism, the succinate activates a G-protein-coupled receptor (SUCNR1). SUCNR1 is highly expressed by macrophages and modulates their polarisation : a high concentration of succinate promotes an M1 (pro-inflammatory) phenotype, while a lower concentration promotes an M2 (anti-inflammatory) phenotype. The succinate–SUCNR1 axis plays a key role in regulating renin, retinal angiogenesis and autoimmune arthritis. In ischaemia/reperfusion (I/R) situations, SUCNR1 activation could be protective (as promoting neo-angiogenesis) or harmful (as causing an M1/M2 imbalance). The objective of this study is to evaluate the impact of pharmacological inhibition of SUCNR1 by its inhibitor, the 4c, on macrophage polarization in I/R situations.

Methods

Murine model of left renal I/R : 30-minute arterial clamping, right nephrectomy and 7-day reperfusion. Two groups of 8 mice were distinguished by the ligand injected intraperitoneally 1 hour before clamping : vehicle versus 4c. The macrophage composition of the right kidneys (control) and left kidneys (ischaemic) is studied by flow cytometry.

Results

The initial results show that the ischaemic kidneys exhibit in comparison to control kidneys a redistribution of CD86+/CD206- (M1) and CD86-/CD206- (M0) renal macrophages towards CD86-/CD206+ (M2) and CD86+/CD206+ macrophages, with no change in the total number of macrophages. Furthermore, compared to the vehicle, administration of 4c accentuates the phenotypic redistribution in favour of M2 macrophages.

Conclusions

In our I/R model, renal macrophages switch to a M2 CD206+ phenotypes. Antagonisation of SUCNR1 by 4c further reduces the M1 population and favours the M2 subpopulation, suggesting SUCNR1 as a therapeutic target to mitigate I/R-mediated kidney injuries.